

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1939

N°

740

1939

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

**PANTHIER René-Raoul-Pierre**

Né le 18 Janvier 1915, à Montloupé (Aisne)

---

Notions actuelles  
sur les Anticorps  
des  
Fièvres exanthématiques

---

*Président : M. TANON, Professeur*

---

J. PEYRONNET & Cie, ÉDITEURS

7, Rue de Valois, PARIS-1<sup>er</sup>

---

1939



THESE  
POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE  
(Diplôme d'État)

PAR

**PANTHIER René-Raoul-Pierre**

Né le 18 Janvier 1915, à Montloué (Aisne)

---

Notions actuelles  
sur les Anticorps  
des  
Fièvres exanthématiques

---

*Président : M. TANON, Professeur*

---

J. PEYRONNET & Cie, ÉDITEURS

7, Rue de Valois, PARIS-1<sup>er</sup>

---

1939



## I. — PROFESSEURS

|                                                                |                    |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|
| Anatomie . . . . .                                             | MM.                |
| Physiologie . . . . .                                          | ROUVIÈRE.          |
| Physique médicale . . . . .                                    | Léon BINET.        |
| Chimie médicale . . . . .                                      | STROHL.            |
| Bactériologie . . . . .                                        | POLONOVSKI.        |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale . . . . .         | Robert DEBRÉ.      |
| Pathologie et thérapeutique générale . . . . .                 | BRUMPT.            |
| Pathologie médicale . . . . .                                  | BAUDOUIN.          |
| Pathologie chirurgicale . . . . .                              | ABRAMI.            |
| Anatomie pathologique . . . . .                                | MONDOR.            |
| Histologie . . . . .                                           | LEROUX.            |
| Pharmacologie et matière médicale . . . . .                    | CHAMPY.            |
| Thérapeutique . . . . .                                        | TIFFENEAU.         |
| Hygiène et médecine préventive . . . . .                       | HARVIER.           |
| Médecine légale . . . . .                                      | TANON.             |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie . . . . .           | BALTHAZARD.        |
| Pathologie expérimentale et comparée . . . . .                 | LAIGNEL-LAVASTINE. |
| Hydrologie thérapeutique et climatologi . . . . .              | FISSINGER.         |
| Clinique médicale . . . . .                                    | CHIRAY             |
|                                                                | LOEPER.            |
|                                                                | CARNOT.            |
|                                                                | CLERC.             |
|                                                                | Marcel LABBÉ.      |
| Hygiène et clinique de la première enfance . . . . .           | LEREBOULLET.       |
| Clinique des maladies des enfants . . . . .                    | NOBÉCOURT.         |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. | H. CLAUDE.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . . . . .      | GOUGEROT.          |
| Clinique des maladies du système nerveux . . . . .             | GUILLAIN.          |
| Clinique des maladies infectieuses . . . . .                   | LEMIERRE.          |
| Clinique chirurgicale . . . . .                                | CUNÉO.             |
|                                                                | GOSSET.            |
|                                                                | GRÉGOIRE.          |
|                                                                | LENORMANT.         |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                             | TERRIEN.           |
| Clinique urologique . . . . .                                  | CHEVASSU.          |
| Clinique d'accouchements . . . . .                             | COUVELAIRE.        |
|                                                                | JEANNIN.           |
|                                                                | LEVY-SOLAL         |
| Clinique gynécologique . . . . .                               | MOCQUOT.           |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie . . . . .        | OMBRÉDANNE.        |
| Clinique thérapeutique médicale . . . . .                      | RATHERY.           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique . . . . .                    | LEMAITRE.          |
| Clinique thérapeutique chirurgicale . . . . .                  | Pierre DUVAL.      |
| Clinique propédeutique . . . . .                               | Maurice VILLARET.  |
| Clinique de la Tuberculose . . . . .                           | TROISIÈRE.         |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte . . . . .       | MATHIEU.           |
| Clinique de cardiologie . . . . .                              | LAUBRY.            |
| Clinique de neuro-chirurgie . . . . .                          | Clovis VINCENT.    |
| Assistance médico-sociale . . . . .                            | N.....             |
| Professeurs sans chaire . . . . .                              | HAZARD.            |
|                                                                | HOVELACQUE.        |
|                                                                | MULON.             |
|                                                                | OLIVIER.           |
|                                                                | SANNIÉ.            |
|                                                                | VERNE.             |

## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

### MM.

|                                 |                            |
|---------------------------------|----------------------------|
| AMELINE . . . . .               | Pathologie chirurgicale.   |
| BARIETY . . . . .               | Pathologie médicale.       |
| BÉNARD (Henri) . . . . .        | Pathologie médicale.       |
| BERNARD (Etienne) . . . . .     | Pathologie médicale.       |
| BESANÇON (Justin) . . . . .     | Hydrologie.                |
| BOULIN . . . . .                | Pathologie médicale.       |
| BULLIARD . . . . .              | Histologie.                |
| CATHALA . . . . .               | Pathologie médicale.       |
| CHEVALLIER . . . . .            | Pathologie médicale.       |
| COSTE . . . . .                 | Pathologie médicale.       |
| DOGNON . . . . .                | Physique.                  |
| FEY . . . . .                   | Urologie.                  |
| FUNCK . . . . .                 | Pathologie chirurgicale.   |
| GALLIARD . . . . .              | Parasitologie.             |
| GASTINEL . . . . .              | Bactériologie.             |
| de GAUDART d'ALLAINES . . . . . | Pathologie chirurgicale.   |
| GAYET . . . . .                 | Physiologie.               |
| DE GENNES . . . . .             | Pathologie médicale.       |
| GIROUD . . . . .                | Histologie.                |
| HAGUENAU . . . . .              | Pathologie médicale.       |
| HALPHEN . . . . .               | Oto-rhino-laryngologie.    |
| HUGUENIN . . . . .              | Anatomie pathologique.     |
| JOANNON . . . . .               | Hygiène.                   |
| LACOMME . . . . .               | Obstétrique.               |
| LANTUÉJOUL . . . . .            | Obstétrique.               |
| LAROCHE (G.) . . . . .          | Pathologie médicale.       |
| LAVIER . . . . .                | Parasitologie.             |
| LELONG . . . . .                | Pathologie médicale.       |
| LEMAIRE . . . . .               | Pathologie expérimentale.  |
| LEVEUF . . . . .                | Pathologie chirurgicale.   |
| Mlle J. LÉVY . . . . .          | Pharmacologie.             |
| LÉVY-VALENSI . . . . .          | Neurologie et Psychiatrie. |
| MÉNÉGAUX . . . . .              | Pathologie chirurgicale.   |
| MOLLARET . . . . .              | Pathologie médicale.       |
| MOREAU . . . . .                | Pathologie médicale.       |
| MOULONGUET . . . . .            | Pathologie chirurgicale.   |
| MOUQUIN . . . . .               | Pathologie médicale.       |
| PETIT-DUTAILLIS . . . . .       | Pathologie chirurgicale.   |
| PIÉDELIÈVRE . . . . .           | Médecine légale.           |
| PORTES . . . . .                | Obstétrique.               |
| RENARD . . . . .                | Ophtalmologie.             |
| RICHET . . . . .                | Physiologie.               |
| SÉNÈQUE . . . . .               | Pathologie chirurgicale.   |
| TURPIN . . . . .                | Pathologie médicale.       |
| VIGNES . . . . .                | Obstétrique.               |
| WILMOTH . . . . .               | Pathologie chirurgicale.   |

### III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

|                     |                          |
|---------------------|--------------------------|
| ALGLAVE .....       | Pathologie chirurgicale. |
| BUSQUET .....       | Pharmacologie.           |
| CHAILLEY-BERT ..... | Physiologie.             |
| GUÉNIOT .....       | Obstétrique.             |
| HEITZ-BOYER .....   | Pathologie chirurgicale. |
| LARDENNOIS .....    | Pathologie chirurgicale. |
| LE LORIER .....     | Obstétrique.             |
| NEVEU-LEMAIRE ..... | Parasitologie.           |
| SCHWARTZ .....      | Pathologie chirurgicale. |
| VAUDESCAL .....     | Obstétrique.             |

### IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| ALAJOUANINE .....           | } Clinique médicale.     |
| AUBERTIN .....              |                          |
| BRULÉ .....                 |                          |
| CHABROL .....               |                          |
| DONZELOT .....              |                          |
| DUVOIR .....                |                          |
| LIAN .....                  |                          |
| PASTEUR-VALLERY-RADOT ..... |                          |
| SÉZARY .....                |                          |
| BASSET .....                | } Clinique Chirurgicale. |
| BROCC .....                 |                          |
| CADENAT .....               |                          |
| GATELLIER .....             |                          |
| MOURE .....                 |                          |
| QUENU .....                 |                          |
| VELTER .....                |                          |
| ECALLE .....                | } Clinique obstétricale. |
| METZGER .....               |                          |

### V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

|                             |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé ..... | Education physique.  |
| LEDoux-LEBARD .....         | Radiologie clinique. |
| RUPPE .....                 | Stomatologie.        |
| WEIL-HALLE .....            | Puériculture.        |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Faible témoignage de ma profonde gratitude pour tout son dévouement et sa bonté.

A TOUS LES MIENS

A Monsieur le Professeur A. SALIMBENI

*Chef de Service à l'Institut Pasteur  
Membre de l'Académie de Médecine*

Il a bien voulu m'admettre  
dans son service, me guider de  
ses conseils éclairés.

Avec l'expression de ma très  
respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur PAUL GIROUD

*Chef de Service adjoint à l'Institut Pasteur.*

Qui a bien voulu m'inspirer ce  
travail. Qu'il trouve ici le témoi-  
gnage de ma très grande recon-  
naissance et de mon attachement  
respectueux.

# A MES MAITRES DES HOPITAUX

## STAGE

Monsieur le Professeur BEZANÇON  
Monsieur le Professeur OMBRÉDANNE  
Monsieur le Professeur BAUDOUIN

## EXTERNAT

1935

Monsieur le Docteur J. BERGER  
Monsieur le Docteur JACOB

1936

Monsieur le Docteur GANDY

1937

Monsieur le Professeur MOREAU

1938

Monsieur le Docteur MADURO

A MON MAITRE  
A L'HOPITAL DE L'INSTITUT PASTEUR

Monsieur le Docteur RENE MARTIN

En témoignage de ma vive reconnaissance pour l'accueil bienveillant qu'il m'a fait à l'hôpital Pasteur et pour l'enseignement clinique qu'il m'y a donné.

A TOUS MES CAMARADES

## AVANT-PROPOS

Les fièvres exanthématiques sont des infections actuellement bien classées pour la plupart. On en connaît : les agents pathogènes, que l'on a isolés et étudiés expérimentalement, l'évolution chez l'homme et pour une grande part l'extension actuelle de chacune dans le monde.

Nous nous sommes proposé de rapporter l'état actuel de nos connaissances sur les anticorps des infections exanthématiques et l'application de la recherche de ces anticorps à leur diagnostic clinique et rétrospectif.

Cette question nous a semblé intéressante actuellement, car il existe dans le monde des foyers enracinés de typhus qui peuvent se réveiller et s'étendre brusquement grâce aux états de misère physiologique collective.



L'intérêt de la recherche des anticorps au cours des infections exanthématiques est de plus en plus grand à mesure que l'extension et l'importance de ces infections s'accroît.

Leur identification absolue est basée sur l'étude du virus qu'on isole et sur l'immunité que celui-ci confère vis-à-vis de diverses souches exanthématiques conservées au laboratoire, mais l'isolement du virus est difficile et l'immunité de l'animal délicate à juger. Aussi, dans la pratique, la recherche des anticorps in vitro bien que moins précise est d'une grande utilité, soit pour aider au diagnostic, soit pour déceler des infections anciennes.



Nous étudierons d'abord les différents tests qui permettent la mise en évidence des anticorps in vitro et in vivo, l'application d'un de ces derniers tests (neutralisation locale du virus) au groupement des fièvres exanthématiques. Puis, dans une deuxième partie, nous étudierons la production des anticorps non plus dans le sang circulant, mais dans la peau de l'animal inoculé.

## PREMIERE PARTIE

### DIFFERENTS TESTS POUR LA MISE EN EVIDENCE DES ANTICORPS DU SERUM

Nous passerons d'abord en revue les différents moyens sérologiques d'identification.

#### A. — LES ANTICORPS DÉCELÉS IN VITRO

##### I. — *La Réaction de Weil et Felix*

Cliniquement, c'est la plus utilisée, car elle est simple, peu coûteuse et de lecture rapide.

Nous étudierons les différentes explications qui en ont été données.

Weil et Felix (1), étudiant en 1916, en Galicie, la flore bactérienne des typhiques, isolent des urines des germes appartenant au groupe des proteus. Ils constatent que les bactéries désignées sous les numéros X 2 et X 19 sont agglutinées électivement par le sérum des typhiques.

*Caractères des Proteus X.* — Ces proteus diffèrent peu des proteus banaux : ils sont généralement indoligènes, leur action protéolytique est variable ; ils fermentent habituellement le maltose et le saccharose, ne fermentent pas le lévulose, noircissent les milieux à l'esculine.

Dans les cultures de proteus X, sur gélose nutritive, Weil et Felix ont pu isoler deux types de colonies. Les unes arrondies, à bords nets, sont formées par des microbes immobiles (colonies O), les autres à bords mal limités, provoquant un voile à la surface des tubes de gélose, sont constituées par des microbes mobiles (colonies H).

Les colonies de type H donnent des agglutinations à gros flocons et celles de type O une agglutination à petits grains. Les colonies de ce dernier type doivent être seules employées pour la réaction. Pour conserver les proteus sous la forme O, il suffit d'entretenir les souches sur gélose bien sèche et de ne les repiquer que peu fréquemment.

Les suspensions bactériennes, les dilutions de sérum, la lecture de la réaction, se font comme pour toutes les agglutinations macroscopiques habituellement pratiquées.

La réaction de Weil et Felix ne peut être considérée comme positive que lorsque le taux est supérieur à 50. Dans le typhus historique, elle est quelquefois positive dès le 5<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup> jour de la maladie, mais elle n'apparaît bien souvent qu'à la deuxième semaine. Le taux

d'agglutination peut atteindre 5.000, 10.000 ou même le dépasser. Les taux s'abaissent au bout de quelques semaines et persistent pendant une année environ entre 50 et 100. Ce sont les souches O X 19 et O X 2 qui sont le plus souvent agglutinées.

*Dans le typhus murin*, la réaction se comporte comme dans le typhus historique, mais le taux d'agglutination, variable entre 200 et 2.000, est plus fréquemment de 1.000.

*Dans la fièvre boutonneuse*, elle est négative pendant l'infection, positive tardivement au début de la convalescence. Comme Paul Durand (2) l'a montré, ce sont les souches O X 19 et O X 2 qui sont agglutinées de préférence.

*Pour la fièvre pourprée des montagnes rocheuses*, ce sont les mêmes souches qui sont agglutinées. Pour le typhus de Sao-Paulo, c'est la souche OXL qui a été surtout employée.

*Dans les typhus tropicaux*, un proteus particulier OXK de Kingsbury, est agglutiné électivement. Ce germe n'est pas indologène, et il permet de distinguer les typhus tropicaux (n'agglutinant qu'à des taux faibles les proteus O X 19 et O X 2) des autres formes de typhus épidémique murin sévissant dans ces régions.

*Interprétation de la réaction.* — Il peut sembler paradoxal de faire le diagnostic d'une maladie due à un virus ou du moins d'une maladie se rapprochant très

fortement d'une maladie à virus, à l'aide d'une bactérie qui n'a aucun rapport de filiation avec les rickettsies. Aussi les expérimentateurs ont-ils donné des interprétations fort différentes que nous allons rapporter et discuter.

Pour R. Otto (3), elle ne serait due qu'à une para-agglutination, les proteus au cours de l'affection acquérant de nouveaux caractères. Cette hypothèse n'a pas été prouvée par son auteur.

Aussi, Ruiz Castaneda et Zia (4), puis R. Otto (5) ont-ils cherché une autre interprétation. Ils pensent que la réaction est due à une similitude d'antigène. Les hydrates de carbone des proteus X et des rickettsies seraient du même groupe et cette communauté d'antigène expliquerait le fait que le sérum des typhiques agglutine les proteus X et les rickettsies.

On doit remarquer que par contre le sérum anti-proteus, s'il agglutine les proteus, n'agglutine pas les rickettsies. Pour que celles-ci soient agglutinables par ce sérum, il est nécessaire qu'elles aient été chauffées ou formolées.

R. Otto (6), cherchant à dissocier les antigènes du proteus, a mis en évidence un antigène ayant les propriétés des rickettsies. Le proteus X19 traité par la soude à 0,5 % et chauffé à 55 degrés ou précipité par l'alcool est actif vis-à-vis du sérum de typhique et inactif vis-à-vis du sérum anti-proteus X. Ce proteus ainsi traité n'a gardé que les propriétés antigènes des rickettsies.

On pourrait opposer à Ruiz Castaneda et Zia que

le rapprochement basé sur la similitude des hydrates de carbone des rickettsies et des proteus ne pourrait être qu'apparent et dû au fait que ces auteurs se sont servis de rickettsies prélevées dans le péritoine de rats irradiés par les rayons X puis infectés. Les doses de rayons X employées sont de l'ordre de celles qui provoquent une augmentation de la perméabilité intestinale. Les éléments bacilliformes qu'ils ont utilisés pourraient avoir ainsi acquis les caractères des bactéries du groupe intestinal.

En observant le comportement des animaux de laboratoire dans la réaction de Weil et Felix, P. Giroud (7) a cherché là une explication de cette réaction.

Les sérums des animaux, singe, chien, chat, lapin, rat, souris, infectés de virus typhiques agglutinent le proteus X. Seul le cobaye, qui est cependant un animal de choix pour l'entretien de ces virus, fait exception à cette règle. Les vaginales du cobaye sont bourrées de rickettsies qui ne provoquent pas chez lui, les anti-corps anti-proteus X, tandis qu'elles provoquent des anti-corps anti-rickettsies (agglutinines, opsonines, sensibilisatrices). Cet auteur remarque d'autre part que le cobaye diffère légèrement des autres animaux qu'on emploie pour l'étude de fièvres exanthématiques. Dès sa naissance, il peut se passer du lait maternel, de plus son alimentation d'herbivore s'accompagne d'une flore intestinale bien particulière, essentiellement composée de ferments de la cellulose où le proteus est absent. P. Giroud chercha à modifier cette flore, et a réussi à im-

planter à demeure dans l'intestin d'animaux recevant du lait, une flore à proteus par introduction orale et rectale de ce germe.

Il constate que lorsque le proteus est présent dans l'intestin, l'infection exanthématique provoque une réaction de Weil-Felix positive et que lorsque ce germe disparaît des crottes de l'animal elle devient négative.

Ces expériences ont été faites avec 2 proteus, M et Melun de la collection de l'Institut Pasteur.

Après cessation de l'absorption de proteus, le proteus M disparaît très rapidement des crottes et lorsqu'il est disparu, le cobaye infecté de typhus ne donne plus la réaction de Weil et Felix. Le proteus Melun, au contraire, disparaît beaucoup plus lentement et si l'on infecte l'animal, lorsque ce proteus est encore présent dans les crottes, la réaction est positive. Il faut remarquer cependant qu'elle est positive avec un proteus X différent de celui qui était agglutiné pendant la période d'absorption du proteus Melun, comme si, pendant ce temps, le germe avait pu se modifier.

Les anticorps peuvent être dûs pour une part au passage des proteus X dans la circulation sanguine. En effet, au cours des hémocultures chez l'homme, on retrouve les proteus X avec une fréquence variable, même en employant la technique de Felix qui consiste à ensemer les caillots.

Les hémocultures peuvent être constamment négatives, comme Felix (8) l'a constaté au cours d'une épidémie en Turquie, ou très fréquemment positives comme

Sparrow et Roussel (9) l'ont vu en Tunisie. Blanc et Noury (10) ont même pu isoler un proteus au cours d'une infection due à un typhus murin.

D'autre part, ces anticorps pourraient être provoqués aussi par la pullulation du germe dans un point particulier de l'organisme où d'habitude il peut cultiver. Le tube intestinal contient du proteus en quantité infime et ce germe se développe quand le transit et le milieu lui sont favorables. L'observation montre en effet que chez l'homme normal si les matières ne contiennent pas de proteus à l'émission elles en sont très riches au bout de quelques heures. Or, au cours du typhus, certaines constatations anatomiques permettent d'envisager un trouble profond des sécrétions et de la motilité intestinale.

Le système nerveux autonome a sous sa dépendance le transit, les échanges et les sécrétions intestinales. Herzog (11) constate une infiltration leucocytaire du système nerveux autonome dans plus de 80 % des cas et ces lésions nerveuses pourraient expliquer la pullulation du proteus.

Mais, on a aussi cherché à expliquer la transformation du proteus banal en proteus X.

Silber (12), cultivant en sac de collodien dans le péritoine de cobaye typhique du proteus vulgaris a pu le transformer en proteus X et un échantillon a gardé longtemps les caractères d'un proteus X.

La transformation pourrait avoir lieu aussi par simple passage du protée vulgaire dans le sang, puisque des proteus X ont été isolés au cours d'hémocultures faites

dans des affections non typhiques (Sparrow et Rous-  
sel (13).

Cette interprétation de la réaction de Weil et Felix  
permettrait d'expliquer d'autres constatations.

Des virus qui sont immunologiquement différents,  
comme le typhus et la fièvre boutonneuse, puisqu'ils ne  
vaccinent pas l'un contre l'autre, provoquent cependant  
chez les sujets infectés, des agglutinines pour les mêmes  
groupes de proteus O X 19 et O X 2. Ils forment donc  
des anticorps antityphiques différents et des anticorps  
antiproteus semblables.

Des virus qui sont immunologiquement semblables  
(comme deux virus de pourpree) peuvent donner des ag-  
glutinines différentes pour O X 19 et O X 2 chez  
l'homme et des résultats équivalents entre eux chez le  
lapin.

On ne saurait donc faire intervenir ici l'action des  
hydrates de carbone et ce serait plutôt le terrain qui  
jouerait un rôle de premier plan.

De même, au cours des prospections de virus typhi-  
ques, on peut constater dans un même lot de rats infec-  
tés vraisemblablement du même virus des agglutinines  
différentes vis-à-vis de diverses souches (P. Durand,  
P. Giroud, P. Delbove).

Au cours de fièvres exanthématiques chez l'homme,  
la réaction de Weil et Felix peut faire défaut, comme  
elle fait défaut chez le cobaye. P. Giroud a pu le cons-  
tater en Afrique du Nord. Mösing (14) considère que

4 % des typhiques épidémiques en Pologne ont une réaction de Weil et Felix négative.

De plus, deux infections, l'une humaine, fièvre Q. de Derrick, Burnet et Freeman, l'autre animale, Heart-water, provoquées par des rickettsies, ne donnent pas de réaction de Weil et Felix positive.

Il serait intéressant de rechercher si, dans ces cas, il existe un germe particulier, permettant le diagnostic, car l'on sait qu'à côté des agglutinines anti-proteus, on a constaté au cours du typhus des agglutinines vis-à-vis de divers germes: bactéries du groupe coli-typhique (Wilson) (15), *Brucella melitensis* (Nicolle et Comte) (16), *Coccobacillus byzantinus* (Béguet) (17), pyocyanique (Neukirch et Kreuscher) (18).

Ces germes commensaux ou hôtes anciens peuvent prendre sur le terrain typhique un certain pouvoir pathogène et l'organisme, excité ou activé par le virus, développerait des anticorps. Cette synergie des antigènes, si elle joue pour ces diverses bactéries peut jouer aussi pour le proteus. Aussi, la présence du proteus X serait comparable chez l'individu typhique à la présence d'un paratyphique ou d'une pasteurelle chez le porc atteint de peste porcine.

## II. — *Agglutination des Rickettsies*

A cette agglutination non spécifique des Proteus X s'oppose l'agglutination des rickettsies mises en évidence par R. Otto et Dietrich (19), et par Weigl (20).

Toujours plus précoce que celle de Weil et Felix, elle reste positive plus longtemps. Elle peut apparaître à des taux faibles du 3<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour au cours du typhus épidémique. Elle demeure positive pendant des mois et même des années. Mais elle est délicate et elle nécessite des suspensions pures de rickettsies.

Ces suspensions ont été obtenues d'une façon remarquable par R. Weigl. Cet auteur inoculant avec du virus des poux par voie rectale provoque dans l'intestin une culture très abondante de rickettsies. Ces intestins disséqués et broyés permettent d'obtenir facilement une suspension importante de rickettsies. Ces suspensions phéniquées servent à la vaccination et à l'agglutination.

La lecture de ces agglutinations se fait au microscope.

### III. — *Opsonines Anti-Rickettsies*

Ruiz Castaneda (21) laisse en contact pendant une heure à 37° le sérum à étudier, du sang normal défibriné et des suspensions de rickettsies provenant de rats irradiés infectés contenant 1.000 éléments par champ microscopique. Il numère ensuite sur frottis les cellules ayant englobé les rickettsies et constate des opsonines dans le sérum du cobaye de 96 heures à 3 mois après l'infection typhique. Le sérum humain d'ancien malade a des propriétés neutralisantes jusqu'à 2 et 6 ans après l'infection. Cette réaction est difficile à pratiquer.

#### IV. — *Fixation d'Alexine*

Pour la réaction de fixation d'alexine, les auteurs donnent des résultats discordants qui sont peut-être dus à la différence des antigènes employés.

Avec comme antigène la *Rickettsia prowazeki*, la réaction est positive du 4<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour de la maladie et le reste souvent pendant des années (Mösing) (22). Mais comme cet antigène vient du pou, il peut être insuffisamment purifié et donner des résultats positifs avec le sérum d'individus sains parasités par les poux.

#### B. — LES ANTICORPS DÉCELÉS IN VIVO

##### *I. — Tests de séroprotection générale*

La présence de propriétés particulières dans le sérum d'individus guéris de typhus épidémique a été utilisée dès 1895 par E. Legrain (23) puis L. Raynaud (24) pour le traitement du typhus. Il leur manquait la base expérimentale qui n'a été acquise que par les travaux de Ch. Nicolle.

Nicolle et Conseil (25) en 1910 inoculent chez le singe, soit en même temps que le virus, soit avant le virus, le sérum d'hommes convalescents ou d'animaux et ils constatent les propriétés immunisantes de ces sérums. Gavino et Girard (26) à peu près à la même époque inoculent au singe le mélange fait in vitro de virus et de sérum.

Dans la F. pourprée les anticorps ont été mis en évidence par Ricketts et Gomez (27) dès 1908. Ces auteurs inoculent au cobaye séparément le sérum et le virus tandis que Breinl étudie le pouvoir virulicide du sérum « in vitro ».

Pour la fièvre boutonneuse Blanc et Caminopetros (29) eurent d'abord des résultats négatifs mais dans la suite Caminopetros, Pheloukis et Contos (30) ont pu démontrer la présence des anticorps dans le sérum.

Pour le typhus murin, Zinsser et Batchelder (31) puis Zinsser et Ruiz Castaneda (32) mettent en évidence, par mélange in vitro de virus et de sérum le pouvoir neutralisant du sérum des cobayes convalescents et de chevaux immunisés.

La réaction de séroprotection générale du cobaye se fait de la façon suivante :

L'animal est inoculé avec du matériel virulent dans le péritoine et l'injection du sérum à étudier se fait par voie sous-cutanée après un temps variable après l'injection de virus.

Le cobaye est mis en observation, sa température prise chaque jour et suivant la nature du virus injecté on suit les phases possibles de la maladie.

De nombreux cobayes témoins sont nécessaires pour indiquer dans la mesure du possible la virulence des organes inoculés; on lira les résultats d'après la gravité de la maladie que présente l'animal.

On pourra ainsi avoir une incubation retardée, une fièvre peu élevée et en cas de typhus murin ou bouton-neux, une orchite peu importante d'apparition tardive.

Dans le cas d'une protection absolue tous ces symptômes peuvent même disparaître.

*Cependant P. Giroud (33) constate que l'épreuve de séroprotection contre la maladie générale du cobaye est décevante, car l'infection typhique de cet animal, qui est pourtant de choix pour un tel essai, présente des variations trop grandes avec chaque animal. De plus les sérums employés étant très hétérogènes pour l'animal inoculé (sérum d'homme ou de cheval vis-à-vis du cobaye) il est nécessaire de répéter l'inoculation, le sérum pouvant être éliminé. La maladie peut aussi n'exister que sous forme inapparente, aussi de nombreux animaux sont nécessaires.*

Pour un sérum expérimental, même très actif, la mise en évidence des anticorps est difficile; c'est ce que P. Giroud a pu constater par exemple pour le sérum anti-exanthématique de Zinsser.

Une séroprévention absolue contre une maladie simplement fébrile étant difficile, il a pensé utiliser la souris qui inoculée de virus murin fait une maladie mortelle, mais les résultats n'ont pas été encourageants. Aussi a-t-il cherché un autre test de séroprotection.



## II. — LE TEST DE SÉROPROTECTION CUTANÉE LOCALE

La réaction que P. Giroud a proposée pour les infections exanthématiques dont les agents provoquent une réaction du derme comme par exemple les typhus murin et épidémique, les fièvres boutonneuse et pourprée, est un test de séroprotection cutanée locale basée sur la sensibilité de la peau à ces infections.

Combiesco en 1931 (34), réalise une infection locale de la peau avec le virus boutonneux, mais ses inoculations sont trop volumineuses pour être strictement dermiques.

En 1932, Giroud a pu voir à l'Institut Pasteur de Tunis Paul Durand provoquer chez le chien et chez l'homme des réactions dermiques par des inoculations de petites quantités de virus typhique murin et boutonneux.

Caminopetros et Contos (35) en 1933 étudient les réactions locales des rickettsies de la fièvre boutonneuse dans le derme de la peau de l'homme et des animaux infectés ou non. Mooser (36) puis Baltazard (37) ont noté les réactions locales, dans le typhus murin, réactions que P. Giroud (38) avait constatées à la même époque au cours d'essais de vaccinations faites avec les cultures.

Il avait alors été frappé par la régularité de ces réactions vis-à-vis des dilutions de virus et il lui avait semblé que ces réactions, faciles à observer sur un même

animal, permettaient d'apprécier avec une plus grande sensibilité des variations minimales d'anticorps, ce que l'on ne peut mettre en évidence dans une séro-protection générale. Aussi a-t-il voulu les employer comme test de séro-protection (39).

Les essais ont été faits sur le lapin, le cobaye, le rat, mais ce dernier ne convient pas à cette réaction.

Le lapin est l'animal de choix car la sensibilité cutanée locale vis-à-vis d'un virus typhique est inversement proportionnelle à la réceptivité générale de l'organisme (40).

Des suspensions variables de rickettsies (41), mises en contact avec le sérum à étudier pendant 1 ou 2 heures, sont inoculées dans la peau d'un flanc soigneusement tondu et des suspensions équivalentes, mélangées avec du sérum témoin, sont inoculées dans l'autre (\*).

Les réactions se présentent soit comme un simple érythème, soit comme un nodule de 5 à 40 mm. qui peut se nécroser.

Un virus très actif pour la peau provoque chez le lapin une réaction avec le 2.000<sup>e</sup> de vaginale, un virus moyennement actif avec le 1.000<sup>e</sup>, un virus faiblement actif avec le 500<sup>e</sup>.

Les suspensions de rickettsies mélangées avec le sérum anti ne produisent soit aucune lésion, soit des lésions moins intenses que les lésions témoins.

(\*) Les sérums à étudier sont employés purs ou dilués au 1/3 ou au 1/5, l'inoculation dans la peau du lapin de virus + sérum pur peut provoquer une réaction précoce allergique.

La réaction locale est donc ou complètement empêchée, ou empêchée en partie suivant la dose de rickettsies employée ce qui permet d'apprécier dans une certaine mesure, la quantité d'anticorps contenus dans le sérum à étudier.

Les réactions sont évidentes du 4<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour de l'inoculation. P. Giroud et Bablet ont constaté les lésions suivantes :

« Dans le nodule témoin, prélevé au 5<sup>e</sup> jour de l'inoculation, on constate un allongement vers la profondeur des crêtes interpapillaires, et une dilatation des capillaires superficiels du derme autour desquels l'infiltration leucocytaire est très discrète. Par contre l'étage moyen et la profondeur du derme sont le siège d'une infiltration réactionnelle dense où prédominent les polynucléaires et se présentent surtout sous l'aspect de plages nécrotiques. A tous les étages, les vaisseaux sont dilatés et l'endothélium tuméfié ».

Après l'inoculation du mélange virus typhique-sérum d'ancien typhique, on voit que l'épiderme est normal, et la réaction dermique porte sur les éléments réticulaires et endothéliaux. Les polynucléaires peu nombreux donnent quelques traînées discrètes autour des vaisseaux. Il n'y a pas d'amas denses, pas de plages nécrotiques. L'infiltration réactionnelle très limitée ne dépasse pas en profondeur l'étage moyen du derme. Les différences sont donc considérables entre les deux réactions.

## C. — APPLICATIONS DU TEST DE SÉRO-PROTECTION CUTANÉE

### I. — *Application au typhus épidémique*

Par cette méthode, P. Giroud (41) a mis en évidence la présence des anticorps au cours de typhus épidémique au 1<sup>er</sup> jour de l'apyrexie, au 2<sup>e</sup> jour, au 3<sup>e</sup> jour, au 20<sup>e</sup> jour, un mois après, 3 mois après, 6 mois après, 2 ans après, 11 ans après, 17 ans après, 18 ans après, enfin 23 ans après chez un ancien prisonnier de guerre ayant fait un typhus très grave et sans contact postérieur avec des typhiques.

Par contre il eût des résultats négatifs avec du sérum prélevé au cours de la crise. Quelques sérums d'indigènes qui ont vraisemblablement fait un typhus ont donné des résultats douteux ; ces derniers sérums avaient été prélevés dans une période où une famine intense sévissait.

Enfin les résultats furent négatifs également avec le sérum d'un lépreux ayant fait un typhus 12 ans auparavant.

### II. — *Typhus murin*

Les anticorps apparaissent dans le sérum de cobaye avant que ne commence la poussée thermique et la vaginalite (Baltazard) (42). P. Giroud (43) les a trouvés chez l'homme le 9<sup>e</sup> jour de l'infection, le 12<sup>e</sup> jour, le

1<sup>er</sup> jour de l'apyrexie, 2 jours après, 7 jours après,  
4 mois après, 2 ans après, 4 ans après.

### III. — *Infection bénigne typhique murine* *ou maladie inapparente*

Un sujet ayant fait il y a 5 mois une infection très bénigne 6 jours à 37,8, 38°), présente un test positif. De plus une aide de laboratoire (Mme Bru) qui n'a jamais fait de typhus, mais qui est en contact permanent depuis 5 ans avec les virus typhiques, présente aussi un test positif.

Chez le cobaye inoculé par voie péritonéale et faisant probablement une maladie inapparente il n'a pu déceler d'anticorps, mais en a mis en évidence dans le sérum d'animaux inoculés dans le derme ou réinoculés et ayant présenté des réactions locales sans augmentation notable de la température.

Les anticorps peuvent être mis en évidence à la suite d'une infection bénigne typhique murine ou d'une maladie inapparente.

### IV. — *Anticorps du virus boutonneux*

P. Giroud (43) et P. Durand ont étudié les anticorps d'autres infections exanthématiques. Ils ont pu aussi constater que si au début de la fièvre boutonneuse les anticorps étaient en quantité minime dans le sérum, ils s'y trouvaient en quantités considérables après la fin

de l'affection. 6 jours après l'inoculation virulente, le sérum dilué au 1/6 neutralise 1 dose provoquant la réaction nette, tandis qu'au 14<sup>e</sup> jour après l'inoculation la même dilution neutralise 4 doses. Ces auteurs ont pu déceler les anticorps 1 an, 2 ans après l'infection.

#### V. — *F. Pourprée*

Blanc et Baltazard ont montré les rapports alliant le virus boutonneux et le virus pourpré, ce qui permit à Baltazard de présenter un test pour les anticorps de la fièvre pourprée avec le virus boutonneux.

Il constate qu'ils apparaissent précocement dans le sérum des cobayes mais seulement dans les cas où l'infection doit être suivie de guérison. Si les cobayes font une infection mortelle, à aucun moment leur sérum ne possède de pouvoir virulicide. Le sérum d'un sujet ayant fait une fièvre pourprée 2 ans auparavant neutralise le virus boutonneux.

#### VI. — *Anticorps dans le sérum d'individus ayant reçu un antigène du groupe typhique*

Après injections d'antigènes de ce groupe, P. Giroud a constaté des réactions qui, à première vue, sembleraient paradoxales. Le sérum de sujets ayant reçu des suspensions de rickettsies phéniquées de virus historique ne donnant pas de maladie, prélevé de 3 jours à 2 mois après la 3<sup>e</sup> inoculation, provoque dans certains

cas lorsqu'il est mélangé avec le virus murin et inoculé dans la peau, une réaction plus importante que la réaction faite avec le mélange virus-sérum normal. Le sérum normal est celui du même individu prélevé avant les inoculations d'antigène. La réaction due au mélange de virus murin et de sérum de l'individu ayant reçu l'antigène historique reste plus intense pendant quelques jours puis, devient égale à l'autre. Le sérum de l'individu traité se comportait comme s'il contenait des substances sensibilisantes ou un reliquat d'antigène plus ou moins modifié.

## DEUXIEME PARTIE

### REACTIONS D'IMMUNITE ET PROPRIETES NEUTRALISANTES DE LA PEAU

Nous allons maintenant aborder un chapitre plus spécial. Il s'agit non plus des anticorps circulant dans le sang mais localisés à la peau.

La peau présente en effet un intérêt considérable dans l'étude des anticorps.

Cet organe peut être étudié isolément plus facilement que les autres organes toujours plus ou moins gorgés de sang (on peut ainsi éviter les anticorps du sang circulant) : il est relativement facile de prélever des lambeaux de peau aseptiquement (derme et épiderme) sur un lapin épilé à la tondeuse électrique, sans hémorragie notable.

D'autre part, on peut évaluer visuellement la neutralisation plus ou moins effective du virus par des injections intradermiques dans le flanc d'un lapin neuf ou déjà inoculé, à condition de toujours comparer les résul-

tats avec des témoins faits sur l'autre flanc du même animal. Ces témoins sont faits avec des suspensions de peau normale préparées dans les mêmes conditions.

Enfin, il est facile en prenant un fragment de peau prélevé en un endroit quelconque, sur un animal vacciné de juger son action sur le virus, et de mettre ainsi en évidence la présence réelle d'anticorps dans tout le système cutané de l'animal vacciné.

\*  
\*\*

Nous allons d'abord noter les faits constatés en inoculant un même virus à intervalles rapprochés dans la peau d'un lapin. P. Giroud (45) d'une part, Blanc et Noury (46) d'autre part ont eu des résultats analogues.

#### A. — Réinoculations successives (47)

Après la première inoculation intradermique de suspensions pures de rickettsies, les réactions locales évoluent du 4<sup>e</sup> au 10<sup>e</sup> jour avec un maximum vers le 5<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup> jour. On obtient à ce moment un nodule érythémateux sensiblement proportionnel à la dose injectée, nodule qui peut se nécroser. Puis la lésion s'efface, devient furfuracée, disparaît. Ces expériences sont faites avec des dilutions de virus correspondant à 1/25, 1/125, 1/250, 1/500, 1/1.000 de l'exsudat vaginal riche en rickett-

sies d'un cobaye pesant au moins 500 grammes sacrifié au premier jour de la périorchite.

Les lapins sont réinoculés sur le même flanc avec les mêmes doses de virus. On constate alors que les réactions pendant 12 à 15 jours, deviennent beaucoup moins intenses : une dose énorme de rickettsies est nécessaire pour provoquer des lésions minimales.

Puis du 20<sup>e</sup> au 40<sup>e</sup> jour si l'on pratique de nouvelles injections intradermiques de mêmes doses de virus, la réaction locale devient de plus en plus intense, au moins égale en intensité à la première inoculation. Mais caractère capital, cette réaction change totalement d'aspect : elle est d'emblée nodulaire bien limitée, violâtre. Ces réinoculations pratiquées après le 40<sup>e</sup> jour se maintiennent avec ces mêmes caractères au moins jusqu'au 300<sup>e</sup> jour, puis semblent diminuer un peu d'intensité.

Il était intéressant de suivre la virulence de ces nodules au cours des réinoculations pour préciser leurs caractères. La première inoculation semble correspondre cliniquement à une infection cutanée, et les inoculations ultérieures, par la rapidité d'apparition des nodules, leur limite nette, apparaissent plutôt comme des réactions de défense ou de sensibilisation.

P. Giroud pour cette expérimentation prélève aseptiquement la totalité des nodules ou les fragments de peau à étudier, et pendant le contrôle de stérilité les conserve à  $-25^{\circ}$  puis les débite au microtome à congélation. Des suspensions variables sont ainsi pratiquées puis injectées dans le derme d'un lapin neuf, soit direc-

tement pour le dosage de la virulence, soit après un contact variable avec du virus pour juger leurs propriétés neutralisantes.

## B. — VIRULENCE DES NODULES

P. Giroud (48) fait aussi les constatations suivantes :

### I. — *Virulence* *des nodules de primo-inoculation*

Les nodules de primo-inoculation prélevés au 5<sup>e</sup> jour, inoculés dans le péritoine du cobaye provoquent la fièvre et la périorchite ainsi que d'abondantes rickettsies.

La suspension au 1/60 inoculée dans le derme d'un lapin donne une réaction locale, mais celle-ci est minime. Les suspensions plus concentrées donnent seules une réaction importante.

### II. — *Virulence* *des nodules de deuxième inoculation*

Le nodule prélevé au 5<sup>e</sup> jour de la dernière inoculation, celle-ci faite 15 jours avant la première, ne provoque qu'une légère réaction thermique sans périorchite ; seule la suspension très concentrée, inoculée dans le derme a donné une réaction minime avec un peu de rougeur.

*III. — Virulence  
du nodule de troisième inoculation*

Les cobayes recevant dans le péritoine les suspensions de nodule dû à une troisième inoculation, (nodule ayant été prélevé le 5<sup>e</sup> jour, font de la fièvre, une péri-orchite et à l'examen on constate des cellules de Mooser.

Dans le derme on n'a qu'une très légère réaction tout à fait transitoire, visible seulement pour la dilution à 1/5.

*IV. — Virulence des nodules à la 6<sup>e</sup> inoculation*

Les cobayes inoculés avec la suspension de nodule dû à une 6<sup>e</sup> inoculation et prélevé au 5<sup>e</sup> jour ne font ni fièvre ni orchite.

Cette suspension ne provoque aucune réaction thermique.

Après ces constatations P. Giroud peut conclure que la virulence des nodules est minime, elle n'est pas comparable à celle que l'on constate au niveau des vaginales. Cette virulence tend à baisser au cours des réinoculations successives (chez le cobaye, prolongement du temps d'inoculation, apparition tardive de l'orchite, puis avec des nodules de 6<sup>e</sup> inoculation, inocuité complète pour le cobaye).

Le résultat de la troisième expérience (virulence du nodule de troisième inoculation) tendrait à prouver que le nodule de troisième inoculation est plus virulent que le

deuxième, mais on sait la variabilité importante du virus de cobaye au cours des passages, variabilité qui impose dans toute expérimentation sur le typhus un jugement d'ensemble plus qu'un jugement précis de détails.

### C. — POUVOIR NEUTRALISANT DE LA PEAU

Enfin cet affaiblissement progressif de la virulence des nodules dermiques a poussé P. Giroud (48) à rechercher le pouvoir neutralisant de la peau de ces lapins inoculés en comparaison avec de la peau de lapins normaux, en suivant toujours la technique précédemment indiquée (mélange de suspensions de peau et de dilutions de virus).

Il put faire ainsi ces très intéressantes constatations :

La peau prélevée 5 jours après une première inoculation présente déjà un certain pouvoir neutralisant, celui-ci devient très important dès la deuxième inoculation; cette propriété s'accroît progressivement, et la peau d'un lapin inoculé 6 fois donne une réaction de neutralisation aussi nette que celle provoquée par un sérum anti (la neutralisation étant presque totale pour certaines dilutions de virus).

Ces constatations tendent à prouver qu'il existe donc, au moins chez l'animal sensible à l'inoculation intra-dermique de virus typhique, un processus de défense locale très important contre l'infection typhique. Ce processus se traduit par une réaction clinique très

différente aux réinoculations (réaction de défense locale) et par la présence d'anticorps véritables dans la peau des animaux après un nombre suffisant de réinoculations.



## CONCLUSIONS

Au cours de cet exposé, nous avons vu quelles étaient les méthodes permettant l'identification des fièvres exanthématiques.

\*  
\*\*

La réaction de Weil et Felix extrêmement précieuse dans la pratique courante est une para-agglutination, simple réaction seconde due à un germe commensal de l'organisme. Sa spécificité n'est pas absolue; au cours des infections typhiques, on a pu constater :

— l'agglutination de germes différents des proteus (germes du groupe coli-typhique, brucella melitensis, cocco-bacillus byzantinus et d'autres germes),

— l'absence de réaction positive chez certains sujets atteints de typhus authentique,

— enfin la réaction peut être positive en dehors du typhus et tout particulièrement chez des sujets au décours de maladies infectieuses graves.

En dehors des typhus exanthématiques historique et

murin dans lesquels on emploie surtout la souche de proteus O X 19 on utilise d'autres souches dites O X 2, OXK, OXL. Leur agglutination ne peut fournir qu'une présomption en faveur de l'une des autres fièvres exanthématiques mais non servir à un diagnostic de certitude.

A côté des souches précitées il serait intéressant de rechercher s'il n'existe pas de germes particuliers permettant eux aussi le diagnostic facile des états pour lesquels la réaction de Weil et Felix est encore en défaut.

Bien meilleure par sa spécificité, la réaction de *Weigl* ne peut s'appliquer qu'aux typhus historique et murin; de plus elle nécessite une suspension pure de rickettsies qui ne peut être obtenue qu'avec un personnel spécialisé immunisé contre le typhus, ce qui limite forcément la diffusion de cette technique.

La recherche des opsonines proposées pour les rickettsies par Ruiz Castaneda est difficile à pratiquer, il faut de plus pour elle aussi des suspensions pures de rickettsies.

La fixation d'alexine encore à l'étude ne donne pas encore satisfaction : les différents antigènes utilisés actuellement donnent des résultats imprécis.

La mise en évidence in vitro des anticorps spécifiques des affections exanthématiques s'avère donc assez décevante.

In vivo les résultats semblent meilleurs, divers auteurs ont pu démontrer la présence des anticorps par un mélange de sérum neutralisant et de suspensions viru-

lentes inoculés à des animaux, le cobaye étant l'animal de choix.

Mais l'épreuve de séro-protection du cobaye est peu sensible, elle exige une technique parfaite et de nombreux animaux témoins, de multiples facteurs interviennent dont les plus importants sont :

1° la variabilité de virulence du virus typhique d'un animal de passage à l'autre ;

2° la sensibilité différente de chaque animal à l'infection typhique.

Une méthode plus pratique et de lecture plus facile utilisant la neutralisation locale du virus dans la peau d'un animal, peut être utilisée. Cette réaction est une séroprotection cutanée locale. Elle n'élimine certes pas la variabilité de virulence du matériel utilisé mais réduit ses inconvénients. En effet, cette technique permettant de lire les réactions comparativement avec les réactions témoins provoquées sur l'autre flanc du même animal, supprime par là même la différence de sensibilité d'animal à animal.

Après de nombreux essais le lapin s'est révélé l'animal de choix pour cette réaction, qui consiste à étudier les résultats de l'inoculation strictement intradermique des virus typhiques (typhus murin, typhus épidémique, F. boutonneuse, F. pourprée par exemple) à dilution plus ou moins grande mélangés au sérum à étudier.

L'étude des anticorps de diverses fièvres exanthé-

matiques aux différentes périodes de la maladie a pu être conduite en suivant cette technique.



En étudiant les réactions locales du derme du lapin aux virus typhiques, il a été possible de déceler non plus les anticorps circulant dans le sang mais la présence d'anticorps dans la peau.

P. Giroud, par des inoculations répétées dans la peau d'un même lapin a pu constater parallèlement à la vaccination de l'animal la variation des réactions cutanées. Dosant avec la même technique la virulence des nodules provoqués aux points d'inoculation par les suspensions de virus typhique (ces nodules étant prélevés cinq jours après chaque inoculation du produit virulent), il peut constater un affaiblissement progressif et notable de la virulence de ces nodules à mesure que se répétaient les inoculations.

Ces expériences, jointes aux caractères de la réaction nodulaire, diffuse à la première inoculation puis plus précoce, plus violente et bien limitée aux autres inoculations font penser à une véritable défense locale contre l'infection typhique.

Il restait à constater la présence de substances empêchantes spécifiques dans la peau des animaux précédemment vaccinés par une série d'inoculations.

Cette dernière expérimentation fut concluante : progressivement au cours des inoculations le pouvoir neu-

tralisant de suspension de peau devient de plus en plus net, de sorte qu'après la sixième injection de virus typhique les suspensions de peau présentent un pouvoir neutralisant aussi marqué que les sérums anti; la neutralisation est presque totale pour certaines dilutions de virus.

\*  
\*\*

La mise en évidence des anticorps, non seulement dans le sérum des sujets infectés de typhus, mais aussi le pouvoir neutralisant de la peau des animaux vaccinés, permet de se demander jusqu'à quel point l'immunité anti-typhique est due à la présence du virus; immunité que certains auteurs avaient étiquetée *prémunition* parce qu'ils avaient pu mettre en évidence le virus après la période d'évolution apparente de l'infection (49), (50).

Nous pensons au contraire que la persistance du virus provoque au fur et à mesure la production d'anticorps et confère ainsi une immunité solide due au pouvoir neutralisant des tissus.



## BIBLIOGRAPHIE

1. E. WEIL et FELIX. — Wien. Klin. Wochenschr., 1916, t. 29, p. 33.
2. Paul DURAND. — C. R. Ac. des Sc., 1932, t. 194, p. 569.
3. R. OTTO et H. MUNTER. — Handbuch der pathogenen mikroorganismen, 1930, t. 8, p. 1183.
4. RUIZ CASTANEDA et S. ZIA. — J. Exp. Méd., 1933, t. 58, p. 55.
5. R. OTTO. — Med. Klin., 1935, t. 31, p. 333.
7. P. GIROUD et S. TANNENBAUM. — C. R. Soc. Biol., 1937, t. 125, p. 698.
8. A. FELIX. — Zschr. f. Imm. Forsch., 1917, t. 26, p. 602.
9. H. SPARROW et H. ROUSSEL — Arch. Inst. Past. Tunis, 1936, t. 25, p. 58.
10. G. BLANC et M. NOURY. — C. R. Soc. Biol., 1936, t. 121, p. 1572.
11. E. HERZOG — Virch. Arch., 1935, t. 296, p. 403.
12. SILBER. — Zbl. f. Bakt. I Orig., 1923, t. 89, p. 250 et 1924, t. 91, p. 191.
13. H. SPARROW et H. ROUSSEL. — Loc. cit.
14. H. MOSING. — Off. Intern. Hyg. publ., 1938, t. 30, p. 1715.
15. W. J. WILSON. — Brit. méd. J., 16 juin 1907, p. 825.
16. NICOLLE et COMTE. — Bull. Soc. Path. exot., 1910, t. 3, p. 214.

17. M. BÉGUET. — Arch. Inst. Past. Afr. Nord., 1920, t. I, p. 49.
18. NEUKIRCH et KREUSCHER — Beitr. Z. Klin. d. Infekt. Kr., 1919, t. 8, p. 68.
19. R. OTTO et DIETRICH. — Deutsche med. Wochenschr., 1917, t. 43, p. 577.
20. R. WEIGL. — Z. f. Hyg. u. Infekt. Kr., 1923, t. 99, p. 302.
21. RUIZ CASTANEDA. — J. Immun., 1936, t. 31, p. 227 et 285.
22. H. MOSING. — Loc. cit.
23. E. LEGRAIN. — C. R. Soc. Biol., janvier 1895, p. 32.
24. L. RAYNAUD. — Essais de Sérothérapie contre le typhus exanthématique. Alger, impr. Zamith, 1896.
25. NICOLLE et CONSEIL. — C. R. Ac. Sc., 1910, t. 151, p. 598.
26. GAVINO et GIRARD. — Publ. del Inst. Bact. Nacio. mex., 1910.
27. RICKETTS et GOMEZ. — J. Inf. dis., 1908, t. 5, p. 221.
28. F. BREINL. — Zschr. f. Imm. Forsch., 1926, t. 46, p. 123.
29. G. BLANC et J. CAMINOPETROS. — Arch. Inst. Past. Tunis, 1932, t. 20, p. 343.
30. J. CAMINOPETROS, TH. PHELOUKIS et B. CONTOS. — Bull. Acad. méd., 1933, t. 109, p. 835.
31. ZINSSER et BATCHELDER. — J. Exp. Méd., 1930, t. 51, p. 847.
32. ZINSSER et RUIZ CASTANEDA. — J. Exp. Méd., 1933, t. 57, p. 391.
33. P. GIROUD. — Arch. Inst. Past. Tunis, 1935, t. 24, p. 475.
34. D. COMBIESCO. — C. R. Soc. Biol., 1931, t. 108, p. 1279.
35. CAMINOPETROS et B. CONTOS. — C. R. Ac. Sc., mars 1933, t. 196, p. 967.
36. MOOSER. — Journ. Inf. dis. 1929, t. 44, p. 186.

37. BALTAZARD. — Bull. Soc. Path. exot., 1936, t. 29, p. 403.
38. P. GIROUD. — C. R. Soc. biol., 1936, t. 122, p. 1070.  
— Arch. Inst. Past. Tunis, nov. 1936, t. 25, p. 419, 423.
39. P. GIROUD. — C. R. Soc. Biol., 1938, t. 127, p. 397.
40. P. GIROUD. — C. R. Soc. Biol., 1938, t. 128, p. 590.
41. P. GIROUD. — Bull. Soc. Path. exot., 1938, t. 31, p. 192  
et p. 245.
42. BALTAZARD. — Bull. Soc. Path. exot., 1938, t. 31, p. 186.
43. P. GIROUD. — Acta Conventus Tertii de Tropicis atque  
malariae morbis. Amsterdam, 1938, t. I, p. 565.
44. BLANC et BALTAZARD. — C. R. Ac. Sc. oct. 1937,  
t. 205, p. 578.
45. P. GIROUD. — C. R. Soc. Biol., 1939, t. 130, p. 230
46. G. BLANC et M. NOURY. — C. R. Soc. Biol., 1939, t. 130,  
p. 234.
47. P. GIROUD. — Bull. Soc. Path. exot., 1939, t. 32, p. 251.
48. P. GIROUD. — C. R. Soc. Biol., 1939, t. 131, p. 1154.
49. G. BLANC et M. NOURY. — C. R. Ac. Sc., 1935, t. 105,  
p. 1226.
50. P. GIROUD. — C. R. Soc. Biol., 1935, t. 120, p. 1193.

*Vu : Le Doyen*

TIFFENEAU.

*Vu : Le Président de Thèse*

TANON.

*Vu et permis d'imprimer :*

*le Recteur de l'Académie de Paris*

ROUSSY

---

**SOCIETE D'EDITIONS ET D'IMPRIMERIES**

**J. Peyronnet et Cie, Editeurs**

**7, Rue de Valois, Paris**

---





